

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-500144

(P2001-500144A)

(43) 公表日 平成13年1月9日 (2001.1.9)

(51) IntCl.

A 6 1 K 7/16

識別記号

F I

A 6 1 K 7/16

フィード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平10-513230
(86) (22) 出願日 平成9年8月29日 (1997.8.29)
(85) 翻訳文提出日 平成11年3月12日 (1999.3.12)
(86) 国際出願番号 PCT/EP 97/04887
(87) 国際公開番号 WO 98/10736
(87) 国際公開日 平成10年3月19日 (1998.3.19)
(31) 優先権主張番号 96306639.4
(32) 優先日 平成8年9月12日 (1996.9.12)
(33) 優先権主張国 ヨーロッパ特許庁 (EP)

(71) 出願人 スミスクライン・ビーチャム・コンシューマー・ヘルスケア・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国デー—77815ビュール、ヘルマンシュトラッセ7番
(71) 出願人 ヴィーデマン、ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国デー—97204ホッホベルク、アム・ツィーゲルバウム51番
(72) 発明者 ヴィーデマン、ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国デー—97204ホッホベルク、アム・ツィーゲルバウム51番
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 再石灰化組成物

(57) 【要約】

カルシウムイオン源および水可溶性ポリリン酸塩と共にリン酸イオン源を含む、二相性再石灰化組成物が記載される。

【特許請求の範囲】

1. a) 第一の成分として、カルシウム相の0.05~10重量%のカルシウムイオンを提供する水溶性カルシウム塩を含む水性カルシウム相、および、

b) 第二の成分として、安定化量のポリリン酸塩およびリン酸相の0.05~10重量%のリン酸イオンを提供する水溶性リン酸塩を含む水性リン酸相を含む再石灰化組成物であって、

2つの相が使用まで離されており、混合時に2.0~5.0のpHを有し、カルシウムイオンのリン酸イオンに対するモル比が0.5:1~5:1であり、歯の再石灰化能を有する単一相を提供する組成物。

2. カルシウム塩がカルシウム相の1~5重量%のカルシウムイオンを提供する請求項1記載の組成物。

3. カルシウム塩が乳酸カルシウムとの混合物であってもよい塩化カルシウムである請求項1または2記載の組成物。

4. リン酸塩がリン酸相の1~5重量%のリン酸イオンを提供する、請求項1ないし3のいずれか1つに記載の組成物。

5. ポリリン酸塩がポリメタリン酸ナトリウムである請求項1ないし4のいずれか1つに記載の組成物。

6. カルシウムおよびリン酸相のpHが、混合時に3.5~4.0のpHとなるようなpHである請求項1ないし5のいずれか1つに記載の組成物。

7. カルシウムイオンのリン酸イオンに対するモル比が1:1~3:1である請求項1ないし6のいずれか1つに記載の組成物。

8. フッ素イオン源を含む請求項1ないし7のいずれか1つに記載の組成物。

9. リンス剤、ゲル剤または歯磨剤の形態である請求項1ないし8のいずれか1つに記載の組成物。

10. キシリトールを含む請求項1ないし9のいずれか1つに記載の組成物。

11. キサンタンガムを含む請求項1ないし10のいずれか1つに記載の組成物。

12. 混合時に、歯の再石灰化能を有する単一相を提供する、別個に包装した

請求項 1 ないし 1 1 のいずれか 1 つに記載のカルシウムおよびリン酸相を含むキット。

1 3. 歯の再石灰化を必要とする個体に、有効量の請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 つに記載の組成物を適用することを含む歯の再石灰化方法。

【発明の詳細な説明】

再石灰化組成物

本発明は、口腔衛生用組成物、特に、カルシウムイオン源およびリン酸イオン源を含む再石灰化組成物に関する。かかる組成物は、カリエスおよび／または過敏症の予防および治療において有用である。

第一の態様において、本発明は、

- a) 第一の成分として、カルシウム相の0.05～10重量%のカルシウムイオンを提供する水溶性カルシウム塩を含む水性カルシウム相、および
- b) 第二の成分として、安定化量のポリリン酸塩およびリン酸相の0.05～10重量%のリン酸イオンを提供する水溶性リン酸塩を含む水性リン酸相を含む再石灰化組成物であって、

2つの相が使用まで離されており、混合時に2.0～5.0のpHを有し、カルシウムイオンのリン酸イオンに対するモル比が0.5:1～5:1であり、歯の再石灰化能を有する単一相を提供する組成物を提供する。

本発明の組成物は、深部の再石灰化を強める利点を有し、それゆえ、カリエスおよび／または過敏症の予防および治療において有用であることが期待される。使用に際し、カルシウムおよびリン酸イオンは、適用する組成物の初期pHによって可溶性のままであり、カリエス病変および／または象牙質細管内に深く拡散できる。例えば、その後の唾液の作用により、歯内でpHが上昇すると、リン酸カルシウムの沈澱が起こり、深部の再石灰化が起こる。

適当には、カルシウム塩は、カルシウム相の1～5重量%、好ましくは2～3重量%のカルシウムイオンを提供する。カルシウム塩の適当な例には、酢酸カルシウム、ギ酸カルシウム、乳酸カルシウム、硝酸カルシウム、およびこれらの混合物が包含され、好ましくは、塩化カルシウムまたは塩化カルシウムおよび乳酸カルシウムの混合物である。

適当には、リン酸塩は、リン酸相の1～5重量%、好ましくは2～3重量%の

リン酸イオンを提供する。

リン酸塩の適当な例には、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、

リン酸三ナトリウムが包含され、好ましくは、リン酸二水素ナトリウムである。

リン酸相が、長期保存安定性および再石灰化組成物の効力を改善する安定化量のポリリン酸塩を含むことが重要である。

適当には、ポリリン酸塩は、ピロリン酸またはトリポリリン酸のアルカリ金属塩である。好ましくは、これはポリメタリン酸アルカリ金属塩、例えばポリメタリン酸ナトリウム（または、グラハムの塩(Graham's salt)またはヘキサメタリン酸ナトリウムとして知られる）である。

適当には、ポリリン酸塩は、重量でリン酸相の250 ppmまで、好ましくは、5~200 ppm、もっとも好ましくは、5~20 ppm存在する。

カルシウムおよびリン酸相のpHは、混合時にこれらが2.0~5.0、好ましくは3.0~4.5、より好ましくは、3.5~4.0、もっとも好ましくは3.5~3.8のpHとなるようなpHである。

便利には、重量で等量のカルシウムおよびリン酸相を使用前に混合する。

適当には、カルシウム相のpHは3.0~7.0、好ましくは3.0~6.0である。

適当には、リン酸相のpHは3.0~6.5、好ましくは、3.5~6.0である。

カルシウムイオンのリン酸イオンに対するモル比は、歯の再石灰化に確実に効果的であるようにすべきである。適当には、カルシウムイオンのリン酸イオンに対するモル比は、1:1~3:1、例えば2:1である。

有利には、本発明の組成物は、フッ化アルカリ金属（例えばフッ化ナトリウム）、フッ化アミンまたはモノフルオロリン酸アルカリ金属（例えばモノフルオロリン酸ナトリウム）などのフッ素イオン源を、リン酸相に含む。

フッ素イオンの存在は、再石灰化工程の間のヒドロキシアパタイトとしてのリン酸カルシウムの永続的な沈澱の助ける。

適当には、組成物は、重量で全組成物の50~2500 ppm、例えば100

~1500 ppmのフッ素イオンを含む。

別法として、組成物は、好ましくはフッ化ナトリウムからの触媒量のフッ素イ

オン、例えば重量で全組成物の50ppmまで、適当には20ppmまで、好ましくは1および10ppmの間、もっとも好ましくは4および6ppmの間のフッ素イオンを含む。

本発明の適当な組成物は、カルシウム相とリン酸相が使用まで分離されているという条件で、リンス剤、ゲル剤または歯磨剤を含む。

例えば、かかる組成物を各相を分離するための2つのチャンバーを有するボトルまたはチューブ等の容器、制御された分配および好ましくは使用前にかかる相の同時混合を可能にする分配ノズルを有する容器などの容器中に包装できる。別法として、かかる組成物を、使用前に裂いて、シャッシェ(Sache)内でカルシウムおよびリン酸相を混合できる、もろいシールにより分離される2つのチャンバーを有するシャッシェに包装できる。

カルシウムおよびリン酸相をまた、混合および使用前に各相の必要量を分配できる別個の容器中に包装してもよい。それゆえ、本発明は、混合時に、歯の再石灰化能を有する単一相を提供する、別々に包装された上記したカルシウムおよびリン酸相を含むキットを提供する。

本発明の組成物は、研磨剤、界面活性剤、湿潤剤、濃化剤、香味剤、甘味剤、混濁化剤または着色剤、保存剤および水など、かかる目的のために口腔衛生組成物において慣用的に用いられるものから選択され、本明細書で前記したカルシウムおよびリン酸相に適合する、適当な処方剤を含有する。

本発明の組成物における使用に適当な界面活性剤には、例えば、陰イオン性、非イオン性、カチオン性および両性界面活性剤またはそれらの混合物が包含される。

有用な、適当な陰イオン性界面活性剤には、 (C_{12-18}) アルキル硫酸アルカリ金属塩、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、およびN-アシルサルコシネートおよびN-アシルタウリン(ここで、アシル基は12~16個の炭素原子を有する)、例えば、N-ラウリル、N-ミリストイルおよびN-パルミトイルサルコシンア

ルキル金属塩が包含される。

適当な非イオン性界面活性剤には、例えば、Henkelにより商標名「Planlacare」として市販される製品などのアルキルポリグルコシド、ポリエトキシ化ソルビトールエステル、特に、ポリエトキシ化ソルビトールモノエステル、例えばPEG(40)ソルビタン ジーイソステアリン酸エステル、およびICIにより商標名「Tween」として市販される製品；エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの多重縮合体（ポロキサマー(poloxamer)）、例えば、BASF-Wyandotteにより商標名「Pluronic」として市販される製品；プロピレングリコールの縮合体；ポリエトキシ化水素化ひまし油、例えば、クレモホア（cremophor）；およびソルビタン脂肪酸エステルが包含される。

適当な両性界面活性剤には、例えば、Miranolにより商標名「MiranolC2M」として市販される製品などの長鎖イミダゾリン誘導体；Albright+Wilsonにより商標名「Empigen BB」として市販される製品などの長鎖アルキルベタイン、およびコカミドプロピレンベタインなどの長鎖アルキルアミドアルキルベタイン、およびこれらの混合物が包含される。

適当なカチオン性界面活性剤には、味の素株式会社により商標名「CAE」として市販されるD, L-2-ピロリドン-5-カルボン酸、Mona Corporationによりそれぞれ商標名「Monaquat PTC」および「Monaquat PTL」として市販される、コカミドプロピルPGジモニウムクロライドリン酸およびラウラミドプロピルPGジモニウムクロライドリン酸が包含される。

有利には、界面活性剤は全組成物の0.005~20重量%、好ましくは0.1~10重量%、より好ましくは0.1~5重量%の範囲で存在する。

ゲルまたは歯磨剤処方に適当な濃化剤には、例えば、(C₁₋₆)アルキルセルロースエステル、例えばメチルセルロース；ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキルセルロースエステル、例えばヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース；(C₂₋₆)アルキレンオキサイド修飾(C₁₋₆)アルキルセルロースエステル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース；およびこれらの混合物などの非イオン性濃化剤が包含される。天然および合成ガム、トチャカ、キシ

タンガム、トラガントガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、スターチおよび濃化シリカなどのガム様材料などの他の濃化剤もまた、用いてもよい。好ましくは、濃化剤はキサントガムである。

有利には、濃化剤は全組成物の0.01~30重量%、好ましくは0.1~15重量%、より好ましくは1~5重量%の範囲で存在する。

本発明の組成物において用いる適当な湿潤剤には、例えばグリセリン、キシリトール、ソルビトール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールまたはそれらの混合物が包含され；湿潤剤は、全組成物の5~30重量%、好ましくは5~20重量%、より好ましくは5~15重量%の範囲で存在してもよい。

好ましい湿潤剤は、歯の再石灰化を増強可能なキシリトールである。

本発明の歯磨組成物において用いる適当な研磨剤には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミナ、アルミナ水和物、オルトリン酸亜鉛、プラスチック粒子、およびシリカが包含され、このうち、シリカが好ましい研磨剤である。

適当なシリカには、例えば珪藻土などの天然アモルファスシリカ、および、沈降シリカおよびシリカキセロゲルを含むシリカゲルなどの合成アモルファスシリカなどが包含される。沈降シリカの適当な等級は、20~300、好ましくは20~100 m^2/g の範囲のBET表面領域、および、2~50、好ましくは5~30 nm のメジアン凝集サイズを有する。

適当な沈降シリカおよびシリカキセロゲルは、Degussa and W R Corporation Division Chemical Divisionにより、それぞれ商標名SidentおよびSylobancとして市販されるものがある。

有利には、シリカは「低アニオン性」シリカである。本明細書において用いる場合、「低アニオン性」シリカなる用語は、製造工程の間に通常生じる硫酸ナトリウムおよびケイ酸ナトリウムなどのアニオン性不純物が製造工程の慎重な制御により最小に維持されるものを意味する。適当には、「低アニオン性」シリカは、1重量%より少ない、好ましくは0.5重量%より少ない、有利には0.25重量%より少ないアニオン性不純物を含む。

適当なかかる「低アニオン性」シリカは、EP 0 3 6 8 1 3 0 (Proctor & Gambler)、EP 0 3 1 5 5 0 3 および EP 0 3 9 6 4 5 9 (Rhone-Poulenc) ならびに WO 9 0 / 0 - 5 1 1 3 (J.M. Huber Corp.) に記載される。別法として、イオン性不純物を含む市販されるシリカの等級を、脱イオン水で洗浄することにより適当なものとしてもよい。洗浄後の水の伝導度測定を用い、かかる洗浄の効率をモニターしてもよい。適当には、洗浄後の水の伝導度は $200 \mu \text{ジーメンズ/cm}$ より小さく減少される。適当な「低アニオン性」シリカには、Rhone-Poulenc から利用可能な等級 RP 9 3 が包含される。

適当には、歯磨剤組成物は、5～80重量%、好ましくは10～60重量%の研磨剤を含む。

本発明の組成物を、都合のよい順序で適当な相対量で成分を混合し、その後必要ならばpHを調整し、所望の最終値を得て、製造してもよい。

本発明はまた、有効量の本発明の組成物を歯の再石灰化を必要とする個体に投与することを含む、歯の再石灰化方法を提供する。

本発明の組成物は、使用前にカルシウムおよびリン酸相を混合後、標準的な方法にて歯に適用してもよい。

かかる組成物を1日に1～4回、歯の再石灰化に作用するのに、十分な時間、十分な量で、適用してもよい。例えば、1回の適用で、0.05～0.5gのカルシウムイオンおよび0.05～0.5gのリン酸イオンを、0.5:1～5:1のカルシウムのリン酸に対するモル比で、提供してもよく、歯に30秒～30分間、好ましくは5～20分間、例えば約10分間、接触させておいてもよい。

適当には、歯磨剤またはゲル剤をブラシにより適用してもよい。

適当には、リンス剤を洗口剤として用いてもよい。

好ましくは、ゲル剤を個々の歯の周辺に密接に適合するように形成される歯科用トレイ（歯の各セットについて1つ）にて歯に適用してもよい。

同様に、リンス剤を好ましくはスポンジを含み、歯に密接に接触するリンス剤組成物の保持を促進する、歯科用トレイにて歯に適用してもよい。

本発明をさらに以下の実施例により説明する。

実施例 1

ゲル剤を以下のように作成した：

ゲル剤		
	カルシウム相	リン酸相
原材料	量	量
脱塩水 (沸騰)	80.091	80.441
塩化カルシウム二水和物	7.609	---
リン酸二水素ナトリウム一水和物	---	3.638
フッ化ナトリウム (1%溶液)	---	0.221
ポリリン酸ナトリウム (1%溶液)	---	0.100
塩化ベンザルコニウム	0.100	0.100
Cremophor RH60	0.500	3.000
キシリトール	10.000	10.000
サッカリンナトリウム	0.100	0.100
Keltrol RD (キサンタンガム)	1.500	1.500
香味剤	---	0.400
香味剤	---	0.400
混合時 pH は 3.7	pH 4.91	pH 4.31

実施例 2

リンス剤を以下のように作成した：

リンス剤		
	カルシウム相	リン酸相
原材料	量	量
脱塩水 (沸騰)	81.691	80.941
塩化カルシウム二水和物	7.609	---
リン酸二水素ナトリウム一水和物	---	3.638
フッ化ナトリウム (1%溶液)	---	0.221
ポリリン酸ナトリウム (1%溶液)	---	0.100
塩化ベンザルコニウム	0.100	0.100
Cremophor RH60	0.500	4.100
キシリトール	10.000	10.000
サッカリンナトリウム	0.100	0.100
Keltrol RD (キサンタンガム)	---	---
香味剤	---	0.400
香味剤	---	0.400
混合時 pH は 3.7	pH 5.23	pH 4.33

実施例 3

リンス剤を以下のように作成した：

リンス剤		
	カルシウム－相	リン酸－相
原材料	量	量
脱塩水（沸騰）	100に調製	100に調製
塩化カルシウム二水和物	7.609	---
リン酸二水素ナトリウム－水和物	---	3.638
フッ化ナトリウム（1%溶液）	---	0.221
ポリリン酸ナトリウム（1%溶液）	---	0.100
塩化ベンザルコニウム	0.100	0.100
Cremophor RH60	0.500	4.100
キシリトール	10.000	10.000
サッカリンナトリウム	0.100	0.100
Keltrol RD（キサンチンガム）	0.500	0.500
香味剤	---	0.400
香味剤	---	0.400
混合時 pHは3.7	pH5.23	pH4.33

実施例4

歯磨剤を以下のように作成した：

歯磨剤		
	カルシウム－相	リン酸－相
原材料	量	量
脱塩水（沸騰）	51.691	54.101
塩化カルシウム二水和物	7.609	---
リン酸二水素ナトリウム－水和物	---	3.638
ポリリン酸ナトリウム	---	0.001
グリセリン	20.000	20.000
サッカリンナトリウム	0.200	0.200
モノフルオロリン酸ナトリウム	---	1.560
シリカ水和物（研磨剤）	10.000	10.000
シリカ水和物（濃化剤）	5.000	5.000
塩化ベンザルコニウム	0.100	0.100
キサンタンガム	1.500	1.500
メチルココイルタウリン酸ナトリウム	1.500	1.500
PEG-60水素化ヒマシ油	2.000	2.000
香味剤	0.400	0.400
混合時 pHは3.5～4.0	pH5.0～6.0	pH5.0～6.0

実施例 5

ゲル剤を以下のように作成した：

ゲル剤		
	カルシウム-相	リン酸-相
原材料	量	量
脱塩水（沸騰）	73.794	78.641
塩化カルシウム二水和物	4.317	---
乳酸カルシウム	6.789	---
リン酸二水素ナトリウム一水和物	---	3.638
フッ化ナトリウム（1%溶液）	---	0.221
ポリリン酸ナトリウム（1%溶液）	---	0.100
塩化ベンザルコニウム（50%溶液）	0.200	0.200
Cremophor RH40	0.500	5.000
キシリトール	10.000	10.000
サッカリンナトリウム	0.100	0.100
Keltrol RD（キサンタンガム）	1.300	1.300
香味剤	---	0.400
香味剤	---	0.400
90%乳酸溶液	3.000	---
混合時 pH は 3.5	pH 3.10	pH 4.31

実施例 6

再石灰化測定法

再石灰化特性をマイクロラジオグラフィー法を用いて、多孔性ヒドロキシアパタイトディスク上で測定した。

これまでに記載されているように（参考文献、ORCA congress 1996, abstract n o. 29, Cser, Wiedemann and Klinger）、多孔性ヒドロキシアパタイトディスク（孔容積 53%、標準偏差 0.7%）を再石灰化の 4 サイクルに付す。

サイクルを以下のように行った：

新しい再石灰化生成物（REM-L）で 2～20 分処置、人工的唾液（1mol Ca、1mol リン酸、pH 6.5）の pH 6.5 の溶液で REM-H に pH 増加（ランピング時間）、65 分までの静止状態。

実施例における REM-プロフィールを以下のように示す：

2/0/63 または 20/0/40

はREM-Lの2分、瞬間pH-変化、63分、REM-Hを意味する。

組み込まれたミネラルを重量測定およびラジオグラフィーの両方で測定した。

結果は、重量測定およびラジオグラフィーの結果の優れた相関性を示す。

記載した実施例1および実施例3の重量測定の結果を以下に示す。

実施例1 (ゲル) の重量測定結果

再石灰化プロフィール	5/0/60	7.5/0/57.5	20/0/45
4サイクル後に			
組み込まれたミネラル (mg)	0.8 mg	1.02 mg	1.7 mg

実施例2 (リンス剤) の重量測定結果

再石灰化プロフィール	0.5/0/60	2/0/63
4サイクル後に		
組み込まれたミネラル (mg)	1.4 mg	1.9 mg

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In additional Application No
PCT/EP 97/04887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No
A	WO 96 20693 A (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION HEALTH FOUNDATION) 11 July 1996 see claim 1; tables 2-4	1
A	DE 19 60 068 A (N.V. COSMETISCHE FABRIEK "PRODENTA") 29 October 1970 see example 1	1
A	EP 0 251 591 A (BEECHAM GROUP PLC) 7 January 1988 see example 4	1
A	EP 0 428 492 A (MONSANTO CO.) 22 May 1991 see page 5; line 4-6; claim 1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"a" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 1998

Date of mailing of the international search report

30/01/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Postfach 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo cl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Glikman, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04887

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9620693 A	11-07-96	CA 2209556 A EP 0806936 A	11-07-96 19-11-97
DE 1960068 A	29-10-70	NL 6817231 A BE 742245 A CH 536631 A FR 2070065 A GB 1275816 A	04-06-70 04-05-70 29-06-73 10-09-71 24-05-72
EP 251591 A	07-01-88	AU 597384 B AU 7461887 A CA 1335960 A US 4980153 A	31-05-90 07-01-88 20-06-95 25-12-90
EP 428492 A	22-05-91	US 5037636 A AT 106715 T AU 621795 B AU 6482390 A CA 2028250 A DE 69009685 D DE 69009685 T ES 2023630 T JP 1979616 C JP 3151319 A JP 7000544 B	06-08-91 15-06-94 19-03-92 26-04-91 24-04-91 14-07-94 22-12-94 01-08-94 17-10-95 27-06-91 11-01-95

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S
D, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG
, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT
, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,
CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F
I, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE
, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M
X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE
, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW